



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**La hipovitaminosis D como un factor de
riesgo para la infección por SARS-CoV-2: una
revisión sistemática**

**Hypovitaminosis D as a risk factor for SARS-
CoV-2 infection: a systematic review**

Alumno:

Amanda Grilo Cardinal

amanda.grilocardinal@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrian Estrin

MarceloAdrian.Estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Agradezco primeramente a Dios por estar conmigo a cada paso que doy, fortaleciendo mi corazón e iluminando mi mente, para así poder vivir, disfrutar y buscar a cada día mi mejor versión. Agradezco también a Él por permitirme tener tan buena experiencia afuera de mi país, dentro de mi universidad, la cual contribuyó muchísimo para forjar mi carácter además de convertirme en ser una profesional en lo que tanto me apasiona.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi familia por toda la dedicación, amor, paciencia y apoyo que favorecieron directamente para que yo tuviese un camino más fácil y placentero durante estos 6 años. Ustedes siempre fueron los principales promotores de mis sueños. Gracias por confiar en mí, por acompañarme y por cada consejo que me guiaron a la dirección correcta durante toda mi vida. Sin el esfuerzo de ustedes, yo no estaría donde estoy.

Agradezco a mis compañeros y amigos por brindarme la ayuda y apoyo en los momentos que necesité durante mi carrera. Ustedes aumentaron mi rendimiento y entendimiento en las asignaturas cursadas y aportaron muchísimo conocimiento en cada una de las asignaturas cursadas.

También debo agradecer a cada maestro que ha estado dispuesto a ayudarme y a contribuir para un mejor aprendizaje durante mi formación. Agradezco de manera especial y muy sincera al Dr. Marcelo Adrian Estrin, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su capacidad de guiar mis ideas y apoyar mi trabajo, facilitando siempre los medios para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis, ha sido un aporte invaluable.

La hipovitaminosis D como un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática

Hypovitaminosis D as a risk factor for SARS-CoV-2 infection: a systematic review

Autores: Grilo Cardinal A, Estrin Marcelo A.

Resumen

Introducción: La función inmunológica empeñada por la vitamina D ha sido un tema a ser llevado en consideración frente a la pandemia causada por el COVID-19. La discusión abarca toda la comprensión de la evidencia actual, a fines de analizar la hipovitaminosis D como un posible factor de riesgo para el aumento de la morbimortalidad en estos pacientes. El objetivo se centra en evaluar la existencia de asociación entre los niveles adecuados de vitamina D y el pronóstico de los pacientes infectados con SARS-CoV-2, así como evaluar la disminución de los marcadores inflamatorios inducidos por la vitamina. **Material y métodos:** Fue realizada una estrategia de búsqueda en la plataforma PubMed, con el interés de evaluar el resultado de la hipovitaminosis D en los pacientes con COVID-19 positivo, donde hubo primero una selección según la importancia del título y abstract, y luego de full texts relevantes en función de los mismos. **Resultados:** Se ha identificado que la hipovitaminosis D puede contribuir para un empeoramiento en el pronóstico del paciente infectado por COVID-19, así como influir en su morbimortalidad. **Conclusión:** La hipovitaminosis D está íntimamente relacionada con una respuesta inflamatoria comprometida y con un mayor compromiso pulmonar, por lo tanto, la misma puede ser considerada como un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2.

Palabras Clave: Vitamin D; COVID-19; SARS-CoV-2; Immuno-modulating actions; Morbimortality.

Abstract

Background: The immune function pawned by vitamin D has been an issue to be taken into consideration in the face of the pandemic caused by COVID-19. The discussion covers the entire understanding of the current evidence, in order to analyze hypovitaminosis D as a possible risk factor for increased morbidity and mortality in these patients. The objective is to evaluate the existence of an association between adequate levels of vitamin D and the prognosis of patients infected with SARS-CoV-2, as well as to evaluate the decrease in inflammatory markers induced by the vitamin. **Material and methods:** A search strategy was carried out in the PubMed platform, with the interest of evaluating the result of hypovitaminosis D in a positive COVID-19 patient, where there was first a selection according to the importance of the title and abstract, and then of relevant full texts in their function. **Results:** It has been identified that hypovitaminosis D can contribute to a worsening of the prognosis of patients infected by COVID-19, as well as influence their morbidity and mortality. **Conclusion:** Hypovitaminosis D is closely related to a compromised inflammatory response and greater pulmonary involvement; therefore, it can be considered a risk factor for SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Vitamin D; COVID-19; SARS-CoV-2; Immuno-modulating actions; Morbimortality.

INTRODUCCIÓN

La pandemia provocada por el COVID-19 se inició en la provincia de Hubei, China, cuando fue notificado por la Comisión Municipal de Salud de Wuhan un conglomerado de casos de neumonía en la ciudad, el día 31 de diciembre de 2019. Desde entonces, fue diseminada muy rápidamente por todo el mundo, declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020 y, se ha vuelto una emergencia de la salud pública, siendo responsable por un gran número de muertes y grandes pérdidas económicas, resultando en un impacto muy negativo a nivel mundial.

En comparación con el SARS-CoV, ambas infecciones son transmitidas por el aire, pero el SARS-CoV-2 (COVID-19) es más transmisible y tiene menor letalidad.(1) Por eso, es cierto decir que la mayoría de las personas infectadas presentan un curso que evoluciona de manera muy favorable, con síntomas y signos que varían de leves a moderados.(2) Sin embargo, el nuevo coronavirus puede evolucionar a un cuadro viral más grave de las vías respiratorias inferiores, que puede ser letal, conocido como síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2),(3) el cual es descrito por síntomas clínicos agudos, de variable gravedad y generalmente con aparición muy similar al síndrome gripal – con fiebre, dolor de cabeza, tos seca, dolor muscular, pérdida del olfato y del gusto – y que puede llegar a evolucionar y manifestar disnea progresiva, neumonía bilateral viral, insuficiencia respiratoria, síndromes de dificultad respiratoria aguda (SARS), síndrome de liberación de citocinas (SRC), sepsis, etc., alcanzando una elevada morbimortalidad.(4)

En ese contexto de pandemia, todas las ramas de estudios que involucran la respuesta inmune, se tornaron muy relevantes ya que abarcan un papel importante en la gravedad de dicha infección. Por tal razón, se ha despertado un gran interés en las funciones empeñadas por la vitamina D y sus metabolitos, visto que actúan de manera activa sobre la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa,(5) suprimiendo la respuesta de células T y la secreción de citocinas hiperinflamatorias, atenuando la respuesta inmunitaria general, pudiendo aminorar el cuadro clínico, prevenir la tormenta de citocinas y evitar la gravedad de la infección causada por el coronavirus-2. Vale destacar que toda esa acción benéfica para controlar la infección, solo es posible debido a la interacción entre la vitamina D con su receptor de vitamina D (VDR) que está presente en la mayoría de las células inmunitarias, como los linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y monocitos.(6)

Los precursores de la vitamina D, conocidos como colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2), son activados mediante la adición del grupo hidroxilo, primero metabolizado en el hígado (25-hidroxivitamina D) y luego convertido en su hormona biológica activa (1,25-dihidroxivitaminaD) llamada calcitriol por los riñones, que es una hormona esteroide liposoluble responsable por intervenir en varios procesos metabólicos en el cuerpo. La

vitamina puede ser suplementada mediante un aporte exógeno u obtenida a partir de su vía endógena mediante la acción de los rayos ultravioletas del sol en la epidermis que, a su vez, actuarán en sus esteroides precursores convirtiéndolos en su forma activa. Posteriormente, ocurre la unión del calciferol al receptor nuclear de vitamina D, que va a ser responsable por la regulación de la transcripción de genes y, de esa manera ser capaz de involucrar en la homeostasis fosfocálcica, el control glucémico, la función muscular y cardiovascular, la salud ósea, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y en los mecanismos respiratorios.(7)

Básicamente, la vitamina D tiene una función clásica de mantener la homeostasis intracelular del calcio y fósforo; pero, además de eso, posee varias otras funciones no clásicas en el organismo humano y de gran relevancia en la inmunomodulación, siendo capaz de prevenir las enfermedades infecciosas, modular ciertas citocinas, suprimir la proliferación de células T y controlar el SRAA.(4)

La infección por SARS-CoV-2 ataca preferentemente sobre las células epiteliales alveolares de tipo 2, consecuentemente, el daño producido en esos neumocitos tipo 2 disminuye el nivel de surfactante, aumentando el riesgo de SDRA. Ante ese cuadro infeccioso, la vitamina D juega un papel protector contra el daño directo de los agentes proinflamatorios producidos por esa enfermedad viral, donde además de estimular los factores antiinflamatorios y la proliferación de las células inmunes y sus productos, ella también es capaz de prevenir las lesiones graves como el SDRA, porque actúa suprimiendo la respuesta inmune adaptativa en las áreas afectadas, disminuyendo la apoptosis de los neumocitos y estimulando la síntesis de surfactante en esas células, evitando la posibilidad de un daño mayor.(4)

También hay otras maneras por la cual la vitamina D tiene la capacidad de disminuir el grado de infectividad del virus, ya que también cumple función de mantenimiento de la integridad de la barrera celular – a través de uniones celulares como la ocludina (unión estrecha), la conexina 43 (unión GAP) y la cadherina E (unión adherente) – las cuales son constantemente atacadas por el virus.(5) Con ese dato, se puede afirmar que la vitamina D puede desempeñar un doble control sobre las infecciones virales: primero, al actuar sobre la replicación viral y, segundo, por actuar sobre la reducción de la hiperinflamación.(8)

Al actuar sobre la inmunidad innata, la vitamina D induce una elaboración de péptidos antimicrobianos como la catelicidina. Este péptido logra inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias (como el interferón gamma (INF- γ) y también el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)) de los linfocitos T helper 1 (LTh1), disminuyendo la tormenta de citoquinas producida por las infecciones virales severas, inclusive las que fueron retratadas en el COVID-19. Además, la catelicidina es capaz de alterar la membrana del virus, facilitando su destrucción. Siguiendo el mismo raciocinio, otro péptido humano capaz de ser estimulado y producido por la vitamina D en las células epiteliales es el beta-2-defensina. Este, a su vez, tiene una

actividad antimicrobiana muy potente que facilita la reducción de la frecuencia de infecciones en el tejido pulmonar. Esa producción de péptidos endógenos es dosis-dependiente del nivel de vitamina D sérico y se requiere mínimamente un valor de 30ng/ml de vitamina D para cumplir esa función.(5)

Con los niveles adecuados de calcitriol, es posible desarrollar un aumento de la capacidad de promoción de células T helper (linfocitos T cooperativos) mediante el estímulo de la inmunidad adaptativa. Que, a su vez, va a contribuir con la inhibición de las células LTh1 (reduciendo la liberación de INF- γ e interleucina-2 (IL-2)) y con la inducción de células T reguladoras – suprimiendo la activación del sistema inmune.(5)

La vitamina D también controla el SRAA reduciendo la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y aumentando la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), obteniendo un resultado muy beneficioso, al equilibrar esa relación ECA/ECA2, bloqueando la cascada inflamatoria y reduciendo las afecciones del tejido pulmonar.(5)

Vale recordar que la mayor parte de la síntesis de vitamina D se ve muy comprometida en las estaciones invernales y en lugares que, por factores climáticos y geográficos, carecen de radiación solar suficiente para mantener un adecuado nivel sérico de la vitamina – también interfieren en esa producción el uso de ropas que cubren la piel, de bloqueadores solares y la cantidad de melanina natural en la piel. Su deficiencia (nivel menor a 20ng/ml) afecta a un gran porcentaje de la población mundial y está íntimamente relacionada la desregulación del sistema inmunológico y con el aumento de la inflamación, facilitando la alteración del epitelio pulmonar y la liberación de citocinas, lo que influye directamente en el pronóstico de pacientes con COVID-19, aumentando el daño y favoreciendo el empeoramiento a corto plazo, especialmente en adultos mayores.(6)

Todavía no se ha establecido un nivel de corte adecuado de vitamina D para reducir los procesos infecciosos. Generalmente, los autores sugieren mantenerlo entre 30-60ng/ml afines de reducir los procesos infecciosos en tiempos de COVID-19. Ante un déficit severo, se debe establecer un esquema terapéutico en dos etapas siendo la primera con una dosis alta de vitamina D y luego el seguimiento con una dosis de mantenimiento con valores entre 5.000 UI o 10.000 UI diariamente, hasta alcanzar el nivel esperado, según el requerimiento de cada paciente.(5)

Varios estudios fueron realizados con la intención de buscar la seguridad del uso de altas dosis durante un largo periodo de tiempo, afines de descartar los posibles efectos tóxicos. Sin embargo, resultó que el aumento de la concentración de vitamina D en sangre, ofreció mejoras clínicas y generales en el organismo, sin haber manifestación de efectos adversos o toxicidad.(5)

El principal objetivo propuesto en la presente revisión es ofrecer a la comunidad científica un mayor conocimiento de la vitamina D y su relación con la disminución de la morbilidad en pacientes con COVID-19, pudiendo

desarrollar una reflexión crítica respecto de la misma, analizando la verdadera posibilidad de transformarla en una herramienta con un potencial promisorio en esta afección. Como objetivo secundario se plantea evaluar la hipovitaminosis D como potencial factor de riesgo para mal pronóstico en esta afección. Por último, aportar un mayor conocimiento en su papel para potenciar el sistema inmunológico, dificultando el ingreso viral o favoreciendo una mejor evolución clínica del paciente infectado, lo que sería un gran beneficio para la salud pública ayudando a evitar las próximas oleadas de COVID-19 con su consabido aumento de la morbilidad y eventualmente de la mortalidad en algunos casos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo la presente investigación, se efectuó una revisión sistemática de la literatura, con búsquedas bibliográficas en PubMed, donde se hizo un análisis metódico y exhaustivo de artículos publicados entre la fecha de 01 de diciembre de 2019 hasta 20 de octubre de 2021.

La exploración inicial fue totalmente orientada a la localización de estudios que aportaran conocimiento acerca del papel de la vitamina D en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2, llevando en cuenta el efecto de la vitamina sobre el sistema inmunológico, para finalmente evaluar el riesgo de la hipovitaminosis en provocar un aumento de la morbilidad, y por lo tanto un peor pronóstico, para estos pacientes.

Para dicha búsqueda, se emplearon los términos Medical Subject Heading (MeSH): “COVID-19” [MeSH] y “Vitamin D” [MeSH], agregando el término booleano AND. Como resultado se obtuvo un total de 448 artículos publicados, a los cuales les fueron aplicados los siguientes filtros: “Abstract”, “Free full text” y restricción de fecha de publicación; totalizando en 284 artículos para screening y selección según la lectura de los títulos y abstracts, y luego de full texts relevantes en función de los mismos.

No se estableció restricción de idioma, ni tampoco de sexo, pero, se excluyeron artículos que restringieron el estudio solamente para niños y/o embarazadas, los artículos que relacionaban la vitamina D solamente con su función musculoesquelética, y a los pacientes coinfectados con otras enfermedades virales además del COVID-19.

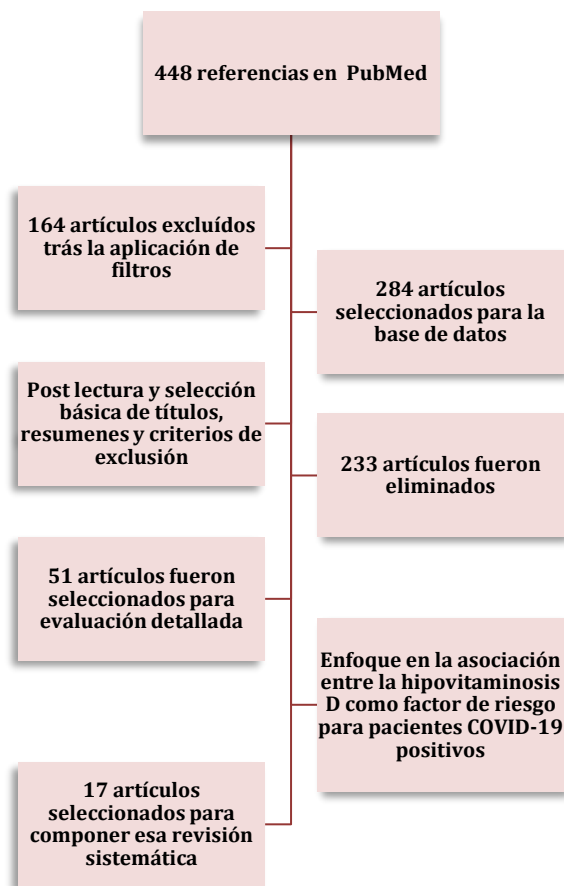
RESULTADOS

En base a la estrategia de búsqueda aplicada, 284 artículos fueron seleccionados para conformar la base de datos. 214 artículos fueron eliminados después de analizar los títulos y resúmenes y 19 fueron eliminados tras aplicar los criterios de exclusión, restando al final, 51 artículos para una revisión más detallada.

De estos artículos, 17 presentaron un enfoque en la asociación entre la hipovitaminosis D en los pacientes

infectados con COVID-19 y/o estudiaron la relación de la vitamina D con los marcadores inflamatorios en estos pacientes, posibilitando la evaluación de la vitamina D como un posible factor de riesgo para el SARS-CoV-2, además de analizar la morbilidad y el pronóstico de los pacientes.

Prisma de elección de artículos relevantes para la revisión sistemática.



Los principales aspectos y resultados de los artículos utilizados para esta revisión se presentan en las siguientes tablas:

Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19 (1)	
Fecha	15 de enero de 2021
Resultados	Esta revisión proporciona evidencias necesarias, a través de ensayos controlados aleatorios basados en una gran población y estudios ecológicos, para evaluar la fuerte asociación entre la hipovitaminosis D y las infecciones virales graves, incluido COVID-19, buscando la reducción de su

	morbimortalidad. Esa asociación fue posible debido a que, las personas mayores, con comorbilidades asociadas y disfunciones inmunitarias, tenían una hipovitaminosis D severa, que también es presente en las personas que ingresan a las unidades de cuidados intensivos y fallecieron por COVID-19. Conclusiones: la vitamina D cumple potencialmente un papel en la modulación de la respuesta inmunitaria que incluye amortiguar la entrada y replicación del SARS-CoV-2, regulando el SRAA que es aprovechado por el virus para ingresar en las células huésped, reduciendo la concentración de citocinas proinflamatorias y aumentando la concentración de citocinas antiinflamatorias, mejorando la producción de citocinas naturales, péptidos antimicrobianos y activando células defensivas como los macrófagos que podrían destruir el COVID-19.
--	--

Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review (2)	
Fecha	13 de abril de 2021
Resultados	Esta revisión aborda 11 estudios observacionales, siendo 7 retrospectivos y 4 prospectivos que vinculan la hipovitaminosis D y la infección por COVID-19 en sujetos mayores de 60 años inclusive. Se utilizó distintos cursos adversos de la enfermedad como medidas de resultados: muerte, apoyo en la UCI, necesidad de oxigenoterapia o necesidad de ventilación mecánica invasiva. Conclusiones: el padecer COVID-19 se asoció estadísticamente con la deficiencia de vitamina D, incluso en una población de adultos (edad mediana 52,3±20,5) ($p<0,0001$). Estos sujetos fueron estadísticamente más propensos a tener deficiencia de vitamina D ($p=0,003$) o insuficiencia ($p=0,001$) que los sujetos negativos. Lo que sugiere que cuanto más bajo es el nivel de vitamina D, más probabilidades hay de desarrollar una infección por COVID-19. (2) Los datos argumentan a favor de una asociación entre la hipovitaminosis D y un mayor riesgo de infección, así como mayor riesgo de evolución y resultados desfavorables de la enfermedad causada por la infección por COVID-19.

Effects of vitamin D on macrophages and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) hyperinflammatory response in the lungs of COVID-19 patients (3)	
Fecha	Febrero de 2021
Resultados	Ese artículo aborda la manera que la suplementación de vitamina D puede influir en la respuesta inflamatoria de los macrófagos y las células supresoras derivadas de mieloides, someter la respuesta hiperinflamatorias y disminuir el SDRA en pacientes con COVID-19. Conclusiones: la vitamina D sugiere un potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades pulmonares incluso el COVID-19, ya que activa la respuesta inmune innata y suprime la respuesta inmune adaptativa, reduciendo el nivel de expresión de citocinas, pudiendo disminuir las respuestas hiperinflamatorias dependientes de macrófagos a nivel pulmonar responsable de la gravedad y mortalidad por COVID-19.

The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19 (4)	
Fecha	26 de agosto de 2020
Resultados	Esa revisión aborda el potencial del metabolismo extrarrenal de la vitamina D en la prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Conclusiones: la vitamina D puede prevenir la infección respiratoria aguda mediante la modulación de la respuesta inmune innata y el aumento de anticuerpos después de la vacunación. La suplementación con vitamina D ayudará a los pacientes con COVID-19 permitiendo que el CYP27B1 regulado por inflamación en el epitelio respiratorio y las células inmunitarias genere una alta dosis local de calcitriol para inhibir el síndrome de liberación de citocinas y la progresión de la enfermedad.

El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19 (5)	
Fecha	29 de mayo de 2020
Resultados	Se utilizó en esa revisión un total de 95 citas bibliográficas, avanzando el desarrollo de protocolos controlados con distintas poblaciones de personas en riesgo o ya infectadas, evaluando los parámetros fisiológicos y eventos virus, para explorar el efecto protector de las

	altas dosis diarias de vitamina D con el objetivo de aumentarla rápidamente en sangre y tejidos para contrarrestar la sobrecarga del SRAA y mejorar el curso de la infección por COVID-19, sus complicaciones respiratorias e inclusive de otros órganos. Más de 76.000 pacientes fueron incluidos en ensayos controlados con ingesta de vitamina D, por lo cual fue posible obtener rápidos incrementos en los niveles plasmáticos de la misma con dosis entre 5mil y/o 10mil UI diariamente, o bien de 50mil y/o 100mil UI por semana, pudiendo considerar una menor dosis en niños o adultos jóvenes con bajo riesgo de exposición al virus. Conclusiones: dicha intervención no pretende eliminar el virus; sin embargo, resulta promisorio su potencial para dificultar el ingreso viral y, en caso de padecerlo, mejorar la evolución del paciente, aumentando las posibilidades contra la infección por SARS-CoV-2 e inclusive otros cuadros infecciosos equivalentes. Se aseguró con múltiples informes que la suplementación podría reducir la incidencia, la gravedad y el riesgo de muerte por COVID-19.
--	---

Vitamin D supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology (6)	
Fecha	8 de febrero de 2021
Resultados	Ese estudio ha evaluado la modulación de función inmunológica desencadenada por la vitamina D, analizando todas las células que poseen el receptor de dicha vitamina y su efecto antiinflamatorio al unirse con su receptor. Conclusiones: a pesar de la falta de evidencia sobre dosis específicas de vitamina D para tratar COVID-19 en adultos mayores, los autores consideran necesario estandarizar el uso en la práctica clínica, por comportarse como un reactante de fase aguda negativo, teniendo en cuenta el posible efecto beneficioso al mejorar el equilibrio inmunológico y prevenir la tormenta de citocinas inflamatorias.

Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients (7)	
Fecha	3 de marzo de 2021
Resultados	El presente estudio compara los niveles plasmáticos de vitamina D con

	diferentes puntos relacionados con la salud, marcadores inflamatorios, marcadores de daño celular, hallazgos radiológicos y de coagulación durante la enfermedad por COVID-19. Conclusiones: hay mayor compromiso pulmonar, y la respuesta inflamatoria se ve comprometida en los pacientes afectados por COVID-19 y con deficiencia de vitamina D. Los pacientes con vitamina D < 10ng/ml presentaron niveles plasmáticos de IL-6 elevados, aumento de neutrófilos y reducción de linfocitos, mayor nivel de dímero D, mayor puntaje de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) y puntuación del índice de pronóstico inmunológico pulmonar (LIPI), y mayores valores de puntaje de severidad total (TSS). La vitamina D puede ser una recomendación útil y segura para casi todos los pacientes, pero es difícil argumentar si su suplementación desempeña papel contra la gravedad de la enfermedad y en la reducción de su mortalidad.
--	--

Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19 (8)	
Fecha	18 de septiembre de 2020
Resultados	Ese artículo afirma que la desregulación inmunológica es un factor clave del COVID-19 grave, y por eso, estudia el efecto de la vitamina D en el sistema inmunológico del huésped y su acción de detención de las respuestas hiperinflamatorias, acelerando el proceso de curación del tejido pulmonar con el intuito de alterar el curso de la gravedad de la enfermedad. Conclusiones: las funciones de la vitamina D de controlar inicialmente la replicación viral y luego atenuar la hiperinflamación son tentadoras. Los niveles bajos de vitamina D pueden afectar negativamente el resultado de los pacientes con COVID-19. Los autores no respaldan su uso para el tratamiento o prevención del SARS-CoV-2, pero enfatizan la necesidad de una investigación más sólida para abordar las funciones de la vitamina D para abordar las siguientes correlaciones.

Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency (9)	
Fecha	Abril de 2021

Resultados	Fue utilizado estudios transversales de grandes cohortes de pacientes para analizar el factor de riesgo desencadenado por la deficiencia de vitamina D en los pacientes con COVID-19. Conclusiones: la hipovitaminosis D resulta en una respuesta inmune comprometida y se relaciona fuertemente con mayor riesgo y mayor morbilidad asociada con COVID-19. Los pacientes con deficiencia de vitamina D tienen 4,6 veces más probabilidades de ser positivos para COVID-19 que los pacientes sin deficiencia ($P<0,001$), después de ajustar por grupos de edad, esa probabilidad subió para 5 (razón de posibilidades [OR]=5,5155; $P<0,001$). Esa asociación disminuyó ligeramente después de ajustar sexo (OR=4,58; $P<0,001$) y malabsorción (OR=4,46; $P<0,001$); y disminuyo significativamente, pero se mantuvo sólida después de ajustar por raza (OR=3,64; $P<0,001$), estado de enfermedad periodontal (OR=3,64; $P<0,001$), diabetes (OR=3,28; $P<0,001$) y obesidad (OR=2,27; $P<0,001$), respectivamente.
-------------------	---

Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for Vitamin D (10)	
Fecha	11 de septiembre de 2020
Resultados	La vitamina D modula los niveles de interleucina-6 (IL-6). Esta, por su vez, está elevada en casos de COVID-19 complicado, lo que facilita la entrada y la replicación de las células virales en el huésped. Conclusiones: se proporcionó un fundamento para las medidas profilácticas y terapéuticas dirigidas a la reducción de IL-6, incluida el uso de vitamina D. Luego, los niveles previos de IL-6 y, por lo tanto, los niveles previos de vitamina D en sangre, pueden predecir un mayor riesgo de infección y morbimortalidad por COVID-19, especialmente en hombres, etnia negra, pacientes obesos y personas mayores. El papel de la deficiencia de vitamina D como predictor de peores resultados clínicos sigue siendo foco de investigación, sin embargo, los primeros resultados parecen apoyar esta afirmación.

Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies (11)	
Fecha	26 de marzo de 2021
Resultados	En esa revisión sistemática y metanálisis hecha a partir de 43 estudios observacionales se permite evaluar el pronóstico de la infección por COVID-19 en pacientes con hipovitaminosis D. Los criterios de valoración secundarios fueron la gravedad (unidad de cuidados intensivos y/o ventilación mecánica), la muerte y el efecto terapéutico de la suplementación con vitamina D en pacientes afectados por COVID-19. Conclusiones: en comparación con los pacientes sin deficiencia de vitamina D, los pacientes con deficiencia (vitamina D <20ng/ml) poseen un riesgo de infección por COVID-19, así como mayor riesgo de gravedad y mortalidad.

Low 25(OH)D Level Is Associated with Severe Course and Poor Prognosis in COVID-19 (12)	
Fecha	29 de agosto de 2021
Resultados	El análisis final de este estudio incluyó 122 pacientes con COVID-19, de ambos sexos, de 21 a 93 años, para evaluar la asociación entre el nivel sérico de vitamina D y la gravedad de la nueva infección por coronavirus en pacientes hospitalizados. Conclusiones: la deficiencia grave de vitamina D se asoció con un mayor riesgo de gravedad de COVID-19 y desenlace fatal. Según los datos, el déficit de vitamina D aumenta la probabilidad de desarrollo grave de COVID-19 aproximadamente cinco veces (OR = 5,1, IC del 95%, 2,6-10,3). Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D parece ser un fuerte predictor negativo independiente, incluso cuando se ajusta por edad, sexo y comorbilidades, que empeora el pronóstico de la enfermedad hasta 4 veces. El nivel de vitamina D sérico asociado con un mayor riesgo de curso severo fue de 11,7ng/ml. Aproximadamente el mismo nivel de 25(OH)D (10,9ng/ml) fue asociado con un mayor riesgo de mortalidad.

Association of Vitamin D Status With Hospital Morbidity and Mortality in Adult Hospitalized Patients With COVID-19 (13)	
Fecha	9 de marzo de 2021

Resultados	El presente estudio transversal en 287 pacientes con COVID-19, buscó determinar la asociación entre el estado de vitamina D y la morbimortalidad en pacientes adultos hospitalizados. Conclusiones: existe una asociación independiente entre la suficiencia de vitamina D sérica (≥ 30ng/ml) y el riesgo de morbimortalidad por COVID-19 estratificado por grupo de edad y estado de IMC. Entre los mayores de 65 años de edad, la suficiencia de vitamina D se asoció con una disminución estadísticamente significativa de las tasas de muerte ingreso en la UCI, intubación, SDRA y sepsis grave/choque séptico. Mismo después de ajustar por posibles factores de confusión, la asociación siguió siendo estadísticamente significativa. Además, los resultados respaldan el beneficio potencial de elevar el nivel sérico de vitamina D a al menos 30ng/ml para reducir el riesgo de morbimortalidad de COVID-19. Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos para determinar el beneficio de dicha suplementación.
-------------------	--

Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey (14)	
Fecha	5 de octubre de 2020
Resultados	En ese estudio observacional retrospectivo, se investigó el papel del nivel sérico de vitamina D en la gravedad de COVID-19 y la mortalidad relacionada. Conclusiones: la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D es bastante prevalente entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. El nivel serio de vitamina D se relacionó inversamente con la gravedad de la enfermedad. Se podrían considerar seriamente medidas para fortalecer el sistema inmunológico, dentro de ellas el uso de vitamina D.

Shedding light on vitamin D: the shared mechanistic and pathophysiological role between hypovitaminosis D and COVID-19 risk factors and complications (15)	
Fecha	29 de junio de 2021
Resultados	Esa revisión sistemática aborda la relación entre la hipovitaminosis D, los grupos de factores de riesgo (obesidad y diabetes) y las complicaciones (SDRA) de COVID-19.

	Conclusiones: la hipovitaminosis D fue identificada como un factor de riesgo para los malos resultados de COVID-19. Por lo tanto, la vitamina D debe ser considerada como un marcador pronóstico para los pacientes y se debe desarrollar un plan para abordar el problema de manera que abarque los diversos factores dietéticos, étnicos, culturales, sociales, vocacionales y de salud que influyen en el estatus de vitamina D sérica.
--	---

	vitamina D tenían un riesgo de mortalidad significativamente mayor, lo que podría indicar un marcador de mal pronóstico en estos pacientes y, por lo tanto, la sugestión de un tratamiento adyuvante con vitamina D podría mejorar los resultados de la enfermedad. Igualmente se ve la necesidad de demostrar dicha afirmación en más estudios en una población más grande.
--	--

Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection (16)	
Fecha	25 de septiembre de 2020
Resultados	Este análisis transversal evalúa los pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación entre los niveles séricos de vitamina D y su efecto sobre los resultados clínicos adversos, los parámetros de función inmunológica y de mortalidad debida a la infección por SARS-CoV-2. Conclusiones: la mortalidad y la gravedad de los resultados clínicos de COVID-19 se redujeron en pacientes que tenían suficiente vitamina D. Los pacientes con niveles séricos de vitamina D suficientes, tenían más bajos el marcador inflamatorio PCR y un recuento de linfocitos sanguíneos totales más alto, lo que sugiere una mejor función inmunológica desempeñada por la vitamina D y también presentaron aumento de los marcadores inflamatorios. Sigue siendo discutible cuál debería ser el nivel sérico óptimo de 25 (OH) D para maximizar su efecto sobre el sistema inmunológico.

Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (17)	
Fecha	Abril de 2021
Resultados	Un estudio observacional retrospectivo analizó los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de 42 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19, en la Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios (UCIR). Conclusiones: 81% de los pacientes tenían hipovitaminosis D, lo que marca una alta prevalencia en pacientes COVID-19 positivos con insuficiencia aguda respiratoria, en UCIR. Los pacientes con deficiencia grave de

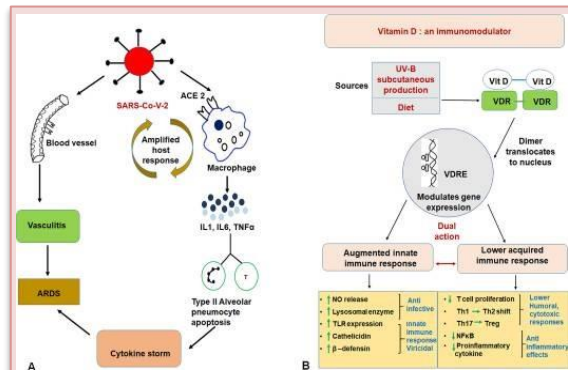
DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor de ECA-2 para infectar las células epiteliales pulmonares, produciendo daño, y también infecta a los macrófagos activándolos. La elevación sostenida de citocinas, IL-1, IL-6 y TNF α , es responsable por activar los macrófagos, neutrófilos y las células T, lo que va a resultar en la apoptosis de neumocitos tipo 2. Las respuestas del huésped son amplificadas por la opresiva expresión de citocinas proinflamatorias y reciben el nombre de 'tormenta de citocinas', que a su vez es responsable por conducir el desarrollo de algunas manifestaciones graves del COVID-19 como el SDRA. Además del exceso de citocinas y de la sobreexcitación inmunitaria, la lesión endotelial produce una hipoxemia e infiltración pulmonar bilateral, caracterizando la neumonía viral grave.

La vitamina D es clasificada como una hormona esteroidea producida en el tejido subcutáneo a partir del 7-dehidrocolesterol debido a la exposición de los rayos ultravioleta B de la luz solar. Esta es la principal fuente de vitamina D. Sin embargo, hay fuentes dietéticas que incluyen productos lácteos o aceite de hígado de pescado, y también fuentes farmacológicas a fines de suplementar la insuficiencia o deficiencia de la vitamina. Algunos factores como: melanina, uso de bloqueadores solares, exposición deficiente a la luz solar (ya sea por ocupación, ropa y otras costumbres) o ingesta dietética deficiente, pueden generar un estado de hipovitaminosis D en la mayoría de las personas.(9)

En el interior de la célula, la vitamina D se une a sus receptores nucleares (VDR) los activa, haciendo con que se dimerizan y se trasladen al núcleo para activar el elemento receptor de vitamina D (VDRE) que, a su vez, regula la expresión de numerosos genes del huésped como la beta defensina y la catelicidina. Las betas defensinas pueden desintegrar directamente la membrana del virus y las catelicidinas pueden conducir al inicio de la defensa del huésped contra las infecciones virales ya que participan en la activación de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. También es posible combatir la infección a través de la expresión de enzimas lisosomales y de la liberación de óxido nítrico que es influida por la vitamina D en el sistema inmunológico innato. (8)

La vitamina D también cumple un papel regulador suprimiendo las respuestas inmunitarias adaptativas en las células epiteliales respiratorias a través de debilitación de la proliferación de células T y el cambio resultante de células Th1 a células Th2. Esa reducción de proliferación de Th1 resulta en niveles más bajos de citocinas proinflamatorias y respuesta inmune adaptativa disminuidas, generando una respuesta positiva y exitosa contra un virus. Con respecto a la maduración de las células T, la vitamina D es capaz de desviar el desarrollo de la masa de células T auxiliares inflamatorias tipo 17(Th17) hacia poblaciones de células T-reguladoras antiinflamatorias. Con eso, la vitamina D puede reducir los niveles de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-1, IL-6, IL-12, TNFα e IL-17 y, simultáneamente aumentar las IL-10 antiinflamatorias. Esta reducción sobre la expresión de citocinas proinflamatorias restringe la diferenciación y la activación de inúmeros tipos de células inmunes y puede prevenir lesiones inmunomediadas.(8) La vitamina D también promueve el gen responsable de la expresión de ACE2, que está regulado a la baja por el SARS-CoV-2. (9)



Fuente: Imagen retirada del artículo publicado por Mohan, Mradul et al. "Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19." La figura A muestra la fisiopatología básica de COVID-19 y el desarrollo de SDRA. La figura B muestra la acción dual de la vitamina D sobre la respuesta inmune y la inflamación. La vitamina D es capaz de modular la expresión de varios genes, lo que da como resultado una respuesta inmune innata aumentada y una respuesta inmune adquirida más baja.

Con el intento de restaurar y regular el sistema inmunológico en estos pacientes, para Kumar et al. 2021, el papel potencial de la vitamina D en la modulación de la respuesta inmunitaria en la infección viral confirmó aún más su importancia en la situación pandémica actual, ya que la vitamina es capaz de amortiguar la entrada y replicación del SARS-CoV-2 al regular el SRAA, y controlar toda la onda de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias del sistema inmunológico.(1) Kloc et al. 2021, ha llegado a resultados similares, al analizar el efecto terapéutico de la vitamina D visto que promueve la disminución de la respuesta hiperinflamatoria dependiente de macrófago en los pulmones, responsable

por la gravedad y mortalidad de pacientes COVID-19 positivos.(3)

En una revisión sistemática de estudios observacionales realizado por Dramé et al. 2021, los datos argumentan a favor de la asociación entre la hipovitaminosis D y el mayor riesgo de infección y pronósticos desfavorables de la enfermedad causada por SARS-CoV-2. (2) El metaanálisis de Petrelli et al. 2021, reveló a través de la respuesta genética desencadenada por la vitamina D, que su deficiencia se asocia con la mortalidad y la gravedad de la infección por COVID-19. (11)

Para Mohan et al. 2021, las funciones duales de la vitamina D de controlar inicialmente la replicación viral y luego atenuar la hiperinflamación son tentadoras, lo que concuerda con la observación de que los niveles bajos de vitamina D pueden afectar negativamente el resultado de los pacientes con COVID-19.(8)

Como aclaró Mansur et al. 2020, la suplementación de vitamina D no pretende eliminar el virus, sin embargo, mantener los valores séricos suficientes de vitamina D (>30ng/ml) representa un verdadero potencial para dificultar el ingreso viral y, en caso de padecerlo, mejorar el pronóstico del paciente, reduciendo la incidencia, la gravedad y el riesgo de muerte por COVID-19. (5)

Tarazona-Santabalbina et al. 2021, Realizó un estudio en adultos mayores, los cuales ya representan por la edad un factor de riesgo para una alta morbilidad y, pudo concluir que, a pesar de la falta de evidencias sobre las dosis específicas de vitamina D para tratar COVID-19, es necesario estandarizar el uso del suplemento en la práctica clínica hasta alcanzar niveles adecuados de vitamina, a fines de mejorar el equilibrio inmunológico y prevenir la tormenta de citocinas inflamatorias. (6) Sin embargo, Mohan et al. 2021, enfatiza la necesidad de una investigación más sólida para abordar el uso de vitamina D en el tratamiento o prevención del SARS-CoV-2. (8)

En un estudio transversal realizado por Katz et al. 2021, la hipovitaminosis D resuelta en una respuesta inmune comprometida y se relaciona fuertemente con mayor riesgo de infección y mayor morbilidad para pacientes con COVID-19, mismo después de ajustar los posibles factores de confusión como: edad, sexo, malabsorción, raza, enfermedad periodontal, diabetes y obesidad. (9)

Los estudios de Silberstein et al. 2020, y de Ricci et al. 2021, relacionan muy íntimamente la función moduladora de los niveles de IL-6 por medio de la vitamina D, asociando la deficiencia de vitamina D (<10ng/ml) con niveles plasmáticos de IL-6, y con eso mayor índice de mal pronóstico y mayor valor de severidad total. Lo que expone que la deficiencia de vitamina D es un predictor de peores resultados clínicos. (7,10)

En un análisis con 122 pacientes con COVID-19 de ambos sexos y edad variable (21 a 93 años) realizado por Karanova et al. 2021, los pacientes con deficiencia grave de vitamina D presentaron riesgo 5 veces mayor de gravedad y desenlace fatal, incluso cuando se ajusta por edad, sexo y comorbilidades, que los pacientes con niveles suficientes de vitamina. (12)

El estudio transversal de Charoenngam et al. 2021, los resultados respaldan el beneficio potencial de elevar el nivel sérico de vitamina D a al menos 30ng/ml para reducir el riesgo de morbilidad de COVID-19, especialmente en los pacientes mayores de 65 años de edad, donde la suficiencia de la vitamina se asoció a una disminución significativa de las tasas de muerte, ingreso en UCI, intubación, SDRA y sepsis grave. (13)

Con respeto a las características basales y la medición de laboratorio de vitamina D, para Charoenngam et al. 2021, los valores que indican suficiencia de vitamina D (25[OH]D) es $\geq 30\text{ng/ml}$, los pacientes con insuficiencia de 25[OH]D varían entre $20 - <30\text{ng/ml}$, y la deficiencia es representada por $<20\text{ng/ml}$. Los autores aconsejan tener una exposición sensible a la luz solar y/o aumentar la ingesta de vitamina D para mantenerla y un nivel sérico de al menos 30ng/ml y preferiblemente entre $40-60\text{ng/ml}$ para lograr los beneficios generales óptimos para la salud y reducir el riesgo de desarrollar COVID-19 grave. (13) Las indicaciones de Maghbooli et al. 2020, son muy parecidas, el autor refiere que tener un nivel en sangre circulante de vitamina D por encima de 40ng/ml puede ser óptimo para cumplir con el efecto inmunomodulador de la vitamina D. (16)

Por fin, existen varios factores que interactúan para determinar el resultado de los pacientes con COVID-19, sin embargo, el desequilibrio del sistema inmunológico es una peculiaridad clave en la gravedad de dicha infección. La vitamina D es una hormona pluripotente que ha demostrado muchos beneficios en las infecciones respiratorias virales, inclusive en la infección causada por el SARS-CoV-2 y, por eso, sus funciones merecen mayor exploración.

La hipovitaminosis D está íntimamente relacionada con una respuesta inflamatoria comprometida y con un mayor compromiso pulmonar, por lo tanto, la misma puede ser considerada como un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2.

Por tal razón, a pesar de la evidencia limitada sobre el potencial beneficioso de la suplementación con vitamina D, su uso podría ser útil en las intervenciones terapéuticas con el objetivo de mejorar el pronóstico del paciente y el riesgo de morbilidad provocado por el COVID-19.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19 [Internet]. [citado 15 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680047/>

2. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review [Internet]. [citado 15 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073922/>
3. Kloc M, Ghobrial RM, Lipińska-Opałka A, Wawrzyniak A, Zdanowski R, Kalicki B, et al. Effects of vitamin D on macrophages and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) hyperinflammatory response in the lungs of COVID-19 patients. *Cell Immunol.* febrero de 2021;360:104259.
4. Xu Y, Baylink DJ, Chen C-S, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med.* 26 de agosto de 2020;18:322.
5. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin E Investig En Arterioscler.* 2020;32(6):267-77.
6. Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Carbonell FR, Garrote JMP-C, Casas-Herrero Á, et al. VitaminD supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Espanola Geriatr Gerontol.* 2021;56(3):177-82.
7. Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928197/>
8. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. Chowdhary A, editor. *PLOS Pathog.* 18 de septiembre de 2020;16(9):e1008874.
9. Katz J, Yue S, Xue W. Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* abril de 2021;84:111106.
10. Silberstein M. Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for Vitamin D. *Int Immunopharmacol.* noviembre de 2020;88:106995.
11. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational

studies. J Steroid Biochem Mol Biol. julio de 2021;211:105883.

12. Karonova TL, Andreeva AT, Golovatuk KA, Bykova ES, Simanenkova AV, Vashukova MA, et al. Low 25(OH)D Level Is Associated with Severe Course and Poor Prognosis in COVID-19. Nutrients. septiembre de 2021;13(9):3021.
13. Charoenngam N, Shirvani A, Reddy N, Vodopivec DM, Apovian CM, Holick MF. Association of Vitamin D Status With Hospital Morbidity and Mortality in Adult Hospitalized Patients With COVID-19. Endocr Pract. abril de 2021;27(4):271-8.
14. Karahan S, Katkat F. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey. J Nutr Health Aging. 5 de octubre de 2020;1-8.
15. Menshawey E, Menshawey R, Nabeh OA. Shedding light on vitamin D: the shared mechanistic and pathophysiological role between hypovitaminosis D and COVID-19 risk factors and complications. Inflammopharmacology. 29 de junio de 2021;1-15.
16. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. PLoS ONE. 25 de septiembre de 2020;15(9):e0239799.
17. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. J Endocrinol Invest. 2021;44(4):765-71.